
原 著

原発性甲状腺癌の年齢による臨床病理学的特徴および予後の比較検討

紺谷 桂一¹⁾, 森下 敦司²⁾, 久保 尊子²⁾, 橋本 新一郎¹⁾, 村澤 千沙¹⁾,
法村 尚子²⁾, 橋本 希¹⁾, 監崎 孝一郎²⁾, 環 正文²⁾, 三浦 一真²⁾,
横見瀬 裕保¹⁾

¹⁾香川大学医学部呼吸器・乳腺内分泌外科

²⁾高松赤十字病院胸部乳腺外科

(平成29年2月2日受付) (平成29年2月15日受理)

原発性甲状腺癌症例の年齢による臨床病理学的特徴、予後について比較検討を行った。原発性甲状腺癌手術症例236例のうち、若年症例(45歳未満, early adulthood: EA) 59例, 45歳以上の症例(advanced age: AA) 177例について、臨床病理学的特徴とDisease-free survival (DFS) の比較検討を行った。組織型では低分化腺癌症例がAA群に有意に多かった($p=0.041$)。EA群とAA群の10年無病生存率はそれぞれ72.5%と94.8%と後者が有意に高かった($p=0.0031$)。さらにEA群を30歳未満と30歳以上の2群に分類すると10年無病生存率はそれぞれ92.6%と70.0%であり後者がDFS短縮に寄与していた($p=0.0021$)。甲状腺癌の術後再発は30歳以上45歳未満の症例が多いため、同集団には術後の注意深い経過観察が必要である。

甲状腺癌では、臨床病期と同様に年齢が予後に関与する重要因子の1つである¹⁻⁵⁾。特に45歳未満の分化癌症例では癌の増殖能や進行度は高い傾向にあるが、45歳以上の症例と比較して明らかに生命予後が良好である⁶⁾。すなわち病勢の進行や再発病変の出現が生存率の低下に密接に関連していないという現象は、癌の中でもまれであり甲状腺癌に特有の傾向である。このことは癌細胞の生物学的特性と治療に対する感受性が重要であることはわかっているが⁷⁻⁹⁾、すべてが明らかになっているわけではない。

臨床の現場では患者年齢や環境などの背景と癌の臨床病理学的特徴を考慮した上で、個々の治療・術後観察が必要であるため、患者集団のさらなる予後別の分類が必要である。本稿では甲状腺癌手術症例の臨床病理学的特

徴と予後を年齢別に比較することによって、clinical outcome に関与する年齢層を同定するとともに予後予測因子の有無を検討する。

方 法

2004年1月から2016年5月までに当科で手術を行った原発性甲状腺癌症例236例のうち、若年症例(45歳未満, early adulthood: EA) 59例, 45歳以上の症例(advanced age: AA) 177例について、臨床病理学的特徴(片側性、組織型、分化度、臨床病期など)とOutcome(術後のDisease-free survival: DFS)についてそれぞれ比較検討を行った。さらにEA症例を思春期・若年成人症例(15歳以上30歳未満, juvenile and young adult: JYA) 17例と30歳以上の症例42例に分類し検討を追加した(図1)。これらの解析に加え、男女別に同様の比較検討を行った。平均観察期間は6年6ヵ月であった。

結 果

検討症例の片側性、組織型、TNM各因子について、年齢別に比較した(表1)。45歳前後でEA群とAA群で比較すると、乳頭癌の比率は有意にEA群が、低分化癌の比率は有意にAA群で高かった(乳頭癌: 98% vs. 89%, $p=0.031$, 低分化癌: 0% vs. 6.8%, $p=0.039$, 表1)。各項目において男女別に比較を行ったが、T因子がAA群男で高く($p=0.019$)、乳頭癌比率がAA群女で有意に低い以外は明らかな差異は認められなかった。

EA群とAA群でDFSを比較すると、いずれもDFS

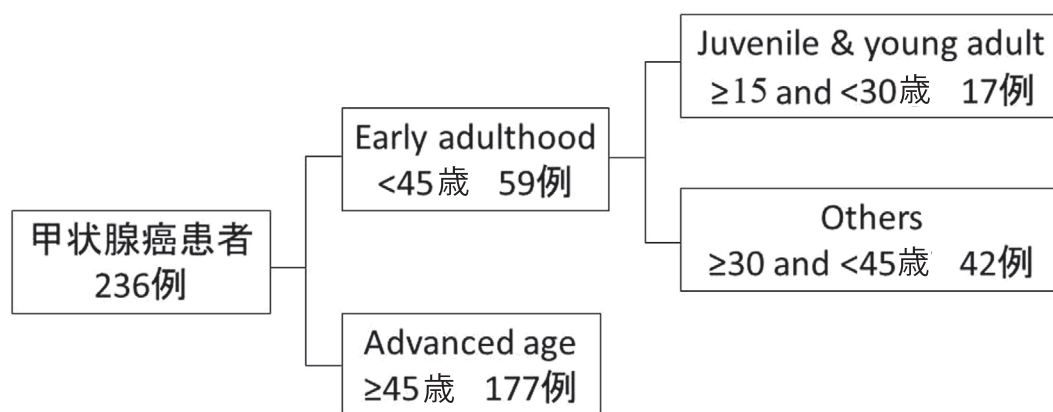


図1. 解析症例の年齢別分類

原発性甲状腺手術症例を若年症例（45歳未満，early adulthood：EA）59例，45歳以上の症例（advanced age：AA）177例に分類し，両群間で臨床病理学的特徴と予後を比較した。さらに EA 症例を思春期・若年成人症例（15歳以上30歳未満，juvenile and young adult：JYA）17例と30歳以上の症例42例（Others）に分類し検討を追加した。

表1. 甲状腺癌症例の年齢別臨床病理学的特徴の比較

	<45	≥45	<i>p</i> -value
n	59	177	
Female	46	132	
Male	13	45	
Bilateral (%)	5(8.5)	15(8.5)	0.786
Female	3(6.5)	10(7.6)	0.814
Male	2(15.4)	5(11.1)	0.680
Lymphoma (%)	0(0)	3(1.7)	0.314
Female	0(0)	2(1.5)	N.T. [§]
Male	0(0)	1(2.2)	N.T.
Papillary (%)	58(98.3)	158(89.3)	0.031*
Female	45(97.8)	121(87.9)	0.049*
Male	13(100)	41(91.1)	0.269
Follicular (%)	1(1.7)	2(1.1)	0.741
Female	1(2.2)	0(0)	N.T.
Male	0(0)	1(2.2)	N.T.
Anaplastic (%)	0(0)	2(1.1)	0.412
Female	0(0)	1(0.8)	N.T.
Male	0(0)	0(0)	N.T.
poorly diff. (%)	0(0)	12(6.8)	0.039*
Female	0(0)	10(7.6)	0.055
Male	0(0)	2(4.4)	0.146
median T	1(1-3)	1(1-4)	0.133
Female	1(1-3)	1(1-4)	0.624
Male	1(1-2)	1(1-4)	0.019*
N+ (%)	39(66.1)	81(45.8)	0.109
Female	28(60.9)	55(41.7)	0.091
Male	11(84.6)	26(57.8)	0.191
M1 (%)	0(0)	6(3.4)	0.152
Female	0(0)	3(2.3)	0.283
Male	0(0)	3(6.7)	0.343

§, not tested

中央値は not reached であった。10年無病生存率を比較すると，それぞれ72.5%，94.8%と有意に AA 群と高

値であった（ $p=0.0031$ ，図2，表2）。しかし，EA 症例をさらに30歳以上と30歳未満に分類して JYA 群と

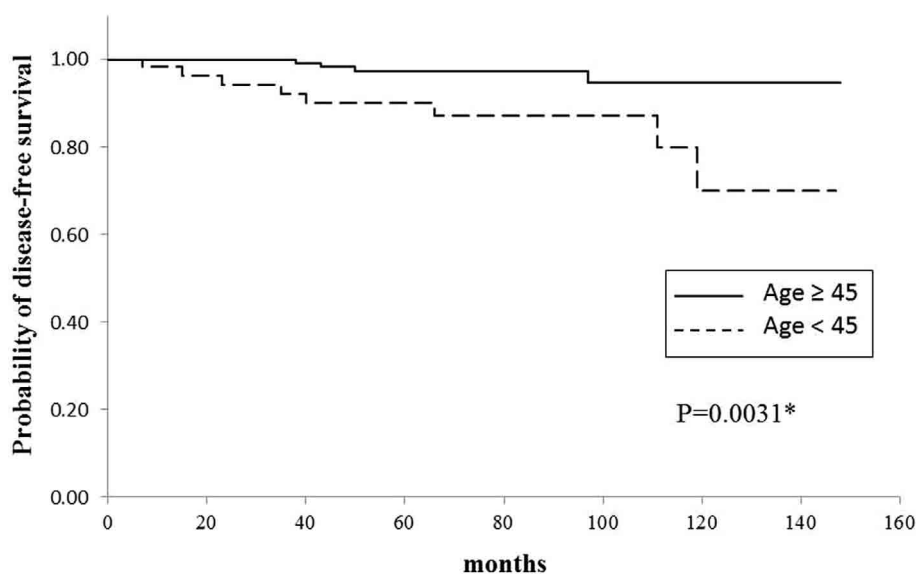


図2. 45歳未満と45歳以上の患者群間での無病生存率の比較
EA 群と AA 群患者について両群間で disease-free survival を Kaplan-Meier 法にて生存分析を行い、有意差検定は Log-Rank 法を用いた。

AA 群間で DFS を比較すると、両群間で有意差は認められなかった（10年無病生存率92.6% vs. 94.8%, $p=0.125$, 図3, 表2）。すなわち30歳未満の症例の DFS は AA 群と同様に良好であると考えられた。これらの結果から、45歳未満 EA 群の DFS 低下が30歳以上症例に帰するものと想像された。実際に30歳以上の EA 群と

AA 群で10年無病生存率を比較すると、70.0%と94.8% となり、有意に EA 群の DFS が短縮していた ($p=0.0021$, 図4, 表2)。また男女別に EA 群と AA 群の 10年無病生存率を比較すると、いずれも AA 群において再発率が低下していたが、男性では統計学的有意差が得られなかった（表2）。

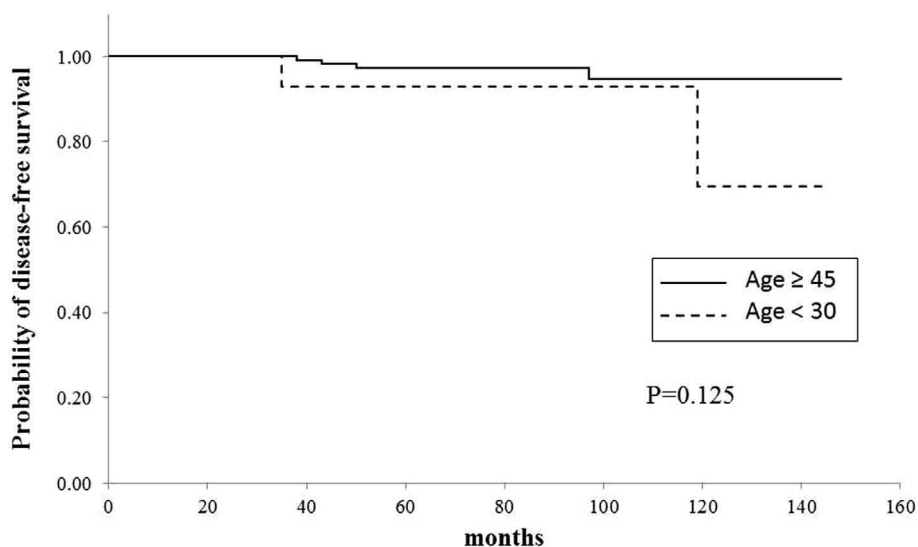


図3. 30歳未満と45歳以上の患者群間での無病生存率の比較
EA 群のうち JYA 群と AA 群患者について両群間で disease-free survival を Kaplan-Meier 法にて生存分析を行い、有意差検定は Log-Rank 法を用いた。

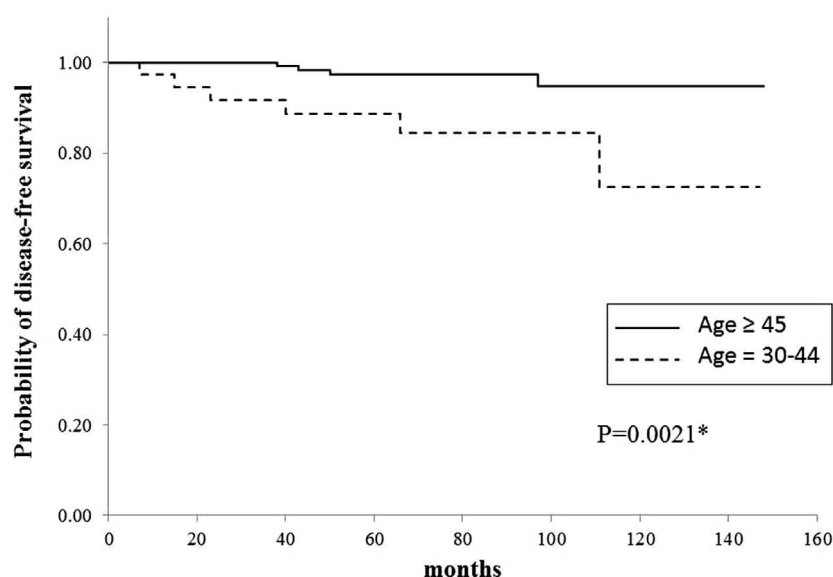


図4. 30-44歳と45歳以上の患者群間での無病生存率の比較
30-44歳患者とAA群患者について両群間でdisease-free survivalをKaplan-Meier法にて生存分析を行い、有意差検定はLog-Rank法を用いた。

表2. 10年無病生存率の年齢別比較

%Disease-free at 10y	age <45	age ≥45	p-value
all patients	72.5	94.8	0.0031*
male	41.2	84.3	0.135
female	78.7	97.5	0.0112*
age <30	92.6	94.8	0.125
30 ≤ age < 45	70.0	94.8	0.0021*

考 察

甲状腺癌は一般的に他臓器癌と比較して予後はきわめて良好である。その中でも乳頭癌は甲状腺癌全体の9割を占めており、10年生存率は90%以上と報告されている。乳頭癌における予後因子は、年齢、遠隔転移、周囲臓器への浸潤、腫瘍の大きさ、性別などが挙げられる^{1-5,10-11)}。特に年齢による予後の差異は顕著である。若年性乳頭癌症例は病勢進行が早く、転移しやすいため診断時にはリンパ節をはじめ他臓器に転移が見つかることが少なくないが、放射性ヨウ素内用療法など治療に対する感受性が高いこと、年月を経ると病勢進行が止まったり、あるいは病巣縮小が見られたりすることから死に至ることは少ない^{11,12)}。一方45歳以上の症例では診断時は若年者ほど進行していないにもかかわらず、予後と比較すると不良である。このことは甲状腺癌の生物学的特徴によるもの

であろうことは推測されるが、詳細はいまだ不明である。ただし生存率が高いとはいえ、再発転移巣の出現は患者QOLをしばしば低下させる要因になり、またそれに対する治療が必要となる。進行例の場合は術後観察を厳重に行い、転移再発巣の早期発見、早期治療が必要であることは言うまでもない。

本稿では甲状腺癌手術症例236例の臨床病理学的特徴およびDFSを年齢別に比較した。45歳を境に、その前後で予後が異なることが一般に知られているため、まず45歳未満EA群と45歳以上AA群で比較検討を行ったところ、片側性、TNM因子に両群間で差異は認められなかった(表1)。しかし乳頭癌の比率はEA群が、低分化癌の比率はAA群が有意に高かった。両群間でDFSを比較した結果AA群が有意に良好であった(図2, 表2)。すなわちTNM因子に差異がなく、低分化癌がAA群に多いにもかかわらず、EA群に再発が多いとい

う結果であった。このことは若年性甲状腺癌では病勢の進行がより早いと解釈できる。この早期再発に関与しているのはEA群のどの年齢層であるかを同定するために、EA群を30歳未満と30歳以上の2群に分類し、それぞれの集団のDFSを検討した。30歳未満のJYA群は45歳以上のAA群と同等のDFSを示した(図3)。一方30歳以上のEA群はAA群と比較して優位にDFSが短縮していた(図4)。このことは同集団が最も再発転移が多かったことを意味している。男女別に年齢によるDFS比較検討を行うと、EA群の無病生存率はAA群と比して女性で有意に低かったが、男性では年齢による差異は認められなかった(表2)。これらの結果は、男性の解析症例数が少なくデータのばらつきも大きいために、傾向は認められるものの有意差までには至らなかったものと考えられた。またOverall survivalに関しては、236例のうち1例しか死亡例がなかったこともあって、詳細な解析は行っていない。今後はさらに症例数を積み重ねること、観察期間を延長することが必要である。

甲状腺癌は特に45歳未満の若年症例の予後が極めて良好であることが知られているが、術後転移再発の多い30歳以上の集団に対しては厳重な経過観察により早期発見と早期治療が必要である。

文 献

- 1) Haymart, M.R.: Understanding the relationship between age and thyroid cancer. *The Oncologist*, **14**: 216-222, 2009
- 2) Hundahl, S.A., Fleming, I.D., Fremgen, A.M., Menck, H.R.: A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*, **83**: 2638-2648, 1998
- 3) Gilliland, F.D., Hunt, W.C., Morris, D.M., Key, C.R.: Prognostic factors for thyroid carcinoma: A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer*, **79**: 564-573, 1997
- 4) Greene, F.L., Page, D.L., Fleming, I.D.: eds. *Thyroid*. In: American Joint Committee on Cancer: Cancer Staging Manual, Sixth Edition. New York: Springer-Verlag, 77-87, 2002
- 5) Dean, D.S., Hay, I.D.: Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control*, **7**: 229-239, 2000
- 6) Davies, L., Welch, H.G.: Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*, **295**: 2164-2167, 2006
- 7) Saad, A.G., Kumar, S., Ron, E., Lubin, J.H., *et al.*: Proliferative activity of human thyroid cells in various age groups and its correlation with risk of thyroid cancer after radiation exposure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **91**: 2672-2677, 2006
- 8) Jarzab, B., Handkiewicz-Junak, D., Wloch, J.: Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: A qualitative review. *Endocr. Relat. Cancer*, **12**: 773-803, 2005
- 9) Miccoli, P., Minuto, M.N., Ugolini, C., Paniciucci, E., *et al.*: Papillary thyroid cancer: Pathological parameters as prognostic factors in different classes of age. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **138**: 200-203, 2008
- 10) Jung, T.S., Kim, T.Y., Kim, K.W., Oh, Y.L., *et al.*: Clinical features and prognostic factors for survival in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma and comparison to the patients with the aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Endocrine J.*, **54**: 265-274, 2007
- 11) Lin, J.D., Liou, M.J., Chao, T.C., Weng, H.F., *et al.*: Prognostic variables of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with lymph node metastases and without distant metastases. *Endocr. Relat. Cancer*, **6**: 109-115, 1999
- 12) Cooper, D.S., Doherty, G.M., Haugen, B.R., Klooth, R. T., *et al.*: Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, **16**: 109-142, 2006

The impact of age on clinicopathologic features and prognosis of primary thyroid cancer

Keiichi Kontani¹⁾, Atsushi Morishita²⁾, Takako Kubo²⁾, Shin-ichiro Hashimoto¹⁾, Chisa Murazawa¹⁾, Shoko Norimura²⁾, Nozomi Hashimoto¹⁾, Koichiro Kenzaki²⁾, Masafumi Tamaki²⁾, Kazumasa Miura²⁾, and Hiroyasu Yokomise¹⁾

¹⁾Department of Thoracic, Breast and Endocrine Surgery, Kagawa University Faculty of Medicine, Kagawa, Japan

²⁾Department of Surgery, Takamatsu Red Cross Hospital, Kagawa, Japan

SUMMARY

Two-hundred thirty-six patients with primary thyroid cancer who received operation were divided into two groups by age, i.e., 59 patients of age <45 years (Early adulthood, EA) and 177 patients of age ≥45 years (advanced age, AA). Clinicopathologic factors and disease-free survival (DFS) were compared between the two groups. There was no difference in clinicopathologic factors except for higher proportion of patients with poorly differentiated adenocarcinoma in the AA patients than in the EA patients (6.7% vs. 0%, $p=0.041$). DFS was significantly longer in the AA patients than in the EA patients (disease-free rates at 10 years after operation, 94.8% vs. 72.5%, $p=0.0031$). Overall survival was not different between the two groups. The EA patients who showed shorten DFS were divided into two groups, 17 patients of age <30 years (juvenile and young adult, JYA) and 42 patients of age ≥30 years, and DFS of each group was compared with that of the AA patients. Although disease-free survival rates at 10 years of the JYA patients were not different (92.6% vs. 94.8%, $p=0.125$), those of patients of age ≥30 years were significantly lower than those of the AA patients (70.0% vs. 94.8%, $p=0.0021$). These findings suggest that patients with primary thyroid cancer who are ≥30 years old in the young adulthood should be observed carefully after operation for early detection of relapse.

Key words : primary thyroid cancer, age, prognosis